

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## **Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption - 44.**

### **Arbeitstreffen des "Zürcher Gesprächskreises" vom Mai 2010**

Birkhäuser M, Braendle W, Kuhl H, Mück AO, Neulen J

Thaler C, Wildt L

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 17-25*

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (1)*

*(Ausgabe für Schweiz), 11-19*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

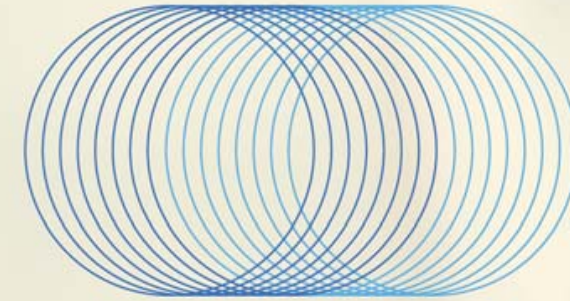
**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# JUNGE FORSCHUNG

## IM FOKUS



Rubrik-Herausgeber: N. Nassar, Essen

► [Zum Download des Artikels](#)

Jansen V, et al. A novel biosensor to study cAMP dynamics in cilia and flagella.

Center of Advanced European Studies and Research, Germany; Universitätsklinikum Münster, Germany

DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.14052>

Published March 22, 2016

Cite as eLife 2016;5:e14052

A novel biosensor to study cAMP dynamics in cilia and flagella –  
Forschungszentrum caesar  
von Dr. Vera Jansen  
(17:50 min)

► [Zum VIDEO](#)

Das Flagellum im Fokus: lichtaktivierte Proteine und fluoreszierende Biosensoren  
(4:37 min)

► [Zum VIDEO](#)

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. rer. nat. Vera Jansen*

*Minerva Research Group – Molecular Physiology research center caesar – center of advanced european studies and research*

*an associate of the Max Planck Society*

*D-53175 Bonn, Ludwig-Erhard-Allee 2*

*E-Mail: [vera.jansen@caesar.de](mailto:vera.jansen@caesar.de)*

*[www.caesar.de](http://www.caesar.de)*

# Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

## 44. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ vom Mai 2010

M. Birkhäuser, W. Braendle, H. Kuhl, A. O. Mück, J. Neulen, C. Thaler, L. Wildt

Die hormonale Kontrazeption zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen sind ebenso wie unerwünschte Nebenwirkungen abhängig von der Art und Dosis der Estrogen- bzw. Gestagenkomponente, der Applikationsweise und der individuellen Disposition.

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Pflaster, Spritze, Implantat, IUS) eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren, z. B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas und Hypertonie, zu bewerten.

Für die Auswahl der kombinierten Ovulationshemmer (OH) sind Typ und Dosis der Estrogen- und Gestagenkomponente Orientierungshilfen. Es stehen Kombinationen mit Ethinylestradiol und neuerdings auch mit Estradiolvalerat zur Verfügung. Klinisch relevante Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung vor bzw. während der Anwendung erforderlich (z. B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit). Primär ist die Verordnung möglichst niedrig dosierter OH – bezogen auf die Dosis des Ethinylestradiols (EE) – angezeigt. Es gibt große individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch äußere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung, Genussmittel, Medikamente). Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z. B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Inwieweit das Nebenwirkungsprofil von der verwendeten Gestagenkomponente abhängt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Einnahme, denn die meisten ungewollten Schwangerschaften beruhen auf Einnahmefehlern. Aber auch Arzneimittelwechselwirkungen müssen berücksichtigt werden. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich. Die erstmalige Einnahme sollte am ersten Tag der Regelblutung erfolgen. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls – z. B. durch Vergessen der ersten Tabletten im Folgezyklus – erhöht das Risiko einer Schwangerschaft.

**1.** Estrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, sodass sich bei ausreichender Gestagendosierung eine sichere Kontrazeption erzielen lässt.

Einen Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Gestagenkomponente stellt die jeweilige Ovulationshemmdosis dar. Wird das Gestagen ohne Estrogen verabreicht, ist die kontinuierliche Anwendung für eine sichere Kontrazeption notwendig. Eine adäquate Kombination mit einem geeigneten Estrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders auf die erste Einnahmewoche zu. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten 3 Einnahmezyklen auf und gehen bei Fortführung der Einnahme zurück. Ein Präparatewechsel oder Abbruch wegen Zwischenblutungen ist deshalb in den ersten 3 Monaten nicht sinnvoll.

**2.** Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren OH die endogene Estrogenproduktion. Normalerweise ist EE in einer Dosierung von 20–30 µg ausreichend, um Estrogenmangelscheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen (< 20 Jahre) mit stark eingeschränkter Ovarialfunktion (z. B. durch Hochleistungssport), da auch niedrig dosierte OH die Ovarien komplett supprimieren und so das Erreichen der „Peak-Bone-Mass“ gefährden können. Ob OH mit Estradiolvalerat anstelle von EE hier u. U. vorteilhaft sein können, ist noch nicht bekannt. Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen Estrogen- und Gestagenwirkung eine Rolle. Die Anwendung von reinen Gestagenpräparaten ist häufig – zumindest während der ersten Monate – mit unregelmäßigen Blutungen verbunden.

**3.** Hormonale Kontrazeptiva und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z. B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber und im Intestinaltrakt, Störung des enterohepatischen Kreislaufs). Derartige Effekte können auch nach Absetzen der Medikation bis zu einigen Wochen persistieren. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z. B. einige Antikonvulsiva), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten zu empfehlen. Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z. B. Antibiotika), welche die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva abschwächen könnte, sind zusätzliche nicht-hormonale kontrazeptive Maßnahmen anzuraten.

**4.** Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Erstverordnung sind neben der sorgfältigen Anamnese eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung, einschließlich der Brust sowie Blutdruckmessung und ggf. Zervixzytologie notwendig. Bei der Anamnese ist eine familiäre Häufung von thromboembolischen und anderen vaskulären Erkrankungen, in der Eigenanamnese sind zusätzliche Risikofaktoren, wie z. B. Übergewicht und Hypertonie, zu beachten. Eine regelmäßige

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstraße 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

jährliche Überprüfung der Risikofaktoren ist obligat, speziell eine Kontrolle des Blutdrucks und der Zervixzytologie. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung zu empfehlen, z. B. des Hämostasesystems und des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Ohne Vorliegen anamnestischer Hinweise ist ein solches Screening nicht gerechtfertigt. Das Rauchen erhöht das Risiko für arterielle und auch venöse Erkrankungen signifikant. Dieser Effekt wird mit steigendem Alter potenziert.

**5.** Kombinierte OH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangen oder bestehenden Lebertumoren sowie hormonabhängigen Karzinomen. Für Gestagen-Monopräparate liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Bei relativen Kontraindikationen muss über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstands entschieden werden. Frauen > 40 Jahre können niedrig dosierte Präparate einnehmen, wenn gesundheitliche Risiken ausgeschlossen wurden.

**6.** Kombinierte OH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten OH rechtzeitig (4–6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung. Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmaßnahmen (z. B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme) reduzieren. Bei Vorliegen einer Thrombophilie kann die Anwendung oraler Gestagen-Monopräparate oder eines IUS in Erwägung gezogen werden. Im Gegensatz dazu ist das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert.

**7.** Bei jungen Frauen, die nicht rauchen, sind vaskuläre Erkrankungen unter der OH-Einnahme sehr selten. Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z. B. Hypertonie, koronare Herzerkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefäßschäden können OH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente – erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Einnahme von OH nicht gefördert. Bei bestehenden Gefäßschäden können OH akute Ereignisse (z. B. durch Destabilisierung vorhandener atherosklerotischer Plaques, Blutdruckerhöhung) auslösen.

**8.** EE-induzierte gutartige Lebertumoren sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der OH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz – keine Kontraindikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen endogener Steroide das Wachstum dieser Tumoren nicht fördern. Leberzelladenome stellen eine Kontraindikation für hormonale Kontrazeptiva dar. Fokalnoduläre Hyperplasien sind keine Kontraindikationen, sollten aber regelmäßig sonographisch überwacht werden. Bei der Ent-

stehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Faktoren, wie z. B. Hepatitis B und C, eine Rolle.

**9.** Es gibt keine Beweise, dass OH Mammakarzinome induzieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass OH das Wachstum okkulterer Mammakarzinome stärker beeinflussen als die endogenen Steroide. Unter OH ist die endogene ovarielle Steroidproduktion supprimiert, sodass die Gesamtwirkung der Sexualsteroiden nicht erhöht ist. Auch Frauen mit familiär erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren (z. B. BRCA1- oder -2-Mutationen) können OH einnehmen.

OH reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu. Auch das Risiko, an einem Kolon- und Rektumkarzinom zu erkranken, ist reduziert.

Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von OH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien onkogene Papillomaviren verantwortlich sind, die beim Sexualverkehr übertragen werden. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmäßige sachgerechte Vorsorgeuntersuchungen, die vor und während der Anwendung von OH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln. Eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen pathogene HP-Viren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung eines Zervixkarzinoms.

**10.** OH sind neben der Kontrazeption zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen und Dysmenorrhö auch bei Jugendlichen geeignet. Androgenabhängige Symptome wie Akne, Seborrhö und Hirsutismus lassen sich durch OH günstig beeinflussen. In ausgeprägten Fällen sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen zu empfehlen. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen. Treten nach Absetzen der OH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese keine Folge der vorherigen Behandlung. Auch zur Therapie dysfunktioneller Blutungen sind OH geeignet. Bei prämenopausalen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Estrogenmangel bedingten Knochenmassenverlust.

**11.** Mit der Anwendung von OH sind folgende günstige Wirkungen verbunden: OH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z. B. gutartige Brustveränderungen, Ovarialzysten, ascendierende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhö und reduzieren die Beschwerden bei Endometriose und verschiedenen zyklusabhängigen Erkrankungen, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas.

**12.** Auch durch eine langfristige Anwendung von OH wird die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt. Allerdings kann der Eintritt einer Schwangerschaft um einige Wochen verzögert werden. Bei langfristiger Anwendung von Depot-Medroxyprogesteronacetat kommt es zu einer Akkumulation der Wirksubstanz im intramuskulären Injektionsbereich. Deshalb sind eine Ovulation und Schwangerschaft erst nach Elimination der Hormondepots möglich.

OH haben keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z. B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Entscheidend hierfür ist das Lebensalter. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte der OH bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.

### ■ Addendum 1: Einfluss von Ovulationshemmern (OH) auf das Hämostasesystem

Das Gerinnungssystem hat die Aufgabe, lokale Läsionen an der Gefäßwand und im Gewebe abzudichten, wobei die Fibrinbildung nur bei Blutungen, aber nie bei einem intakten Gefäß stattfinden darf. Bei einer intakten Gefäßwand besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse, das vom Endothel, von Thrombozyten und zirkulierenden Aktivator- und Inhibitoren reguliert wird. Die meisten dieser Faktoren werden permanent in der Leber gebildet und zirkulieren als inaktive Proenzyme, die ständig proteolytisch aktiviert und durch Inhibitoren inaktiviert werden [1].

Thrombosen sind lokale Vorgänge, die in Form einer Kaskade ablaufen, wenn die Gegenregulation der Thrombinbildung wegen defekter Hämostasefaktoren (z. B. durch Mutationen), Veränderungen der Gefäßwand, eines Abfalls der Gerinnungsinhibitoren oder einer Stase des Bluts gestört ist (Tab. 1).

Stärkster Gerinnungsaktivator ist der im Endothel gebildete „Tissue-Factor“ (TF), der bei Läsionen mit dem Blut in Kontakt kommt, den Faktor VIIa (FVIIa) bindet und die Gerinnungskaskade auslöst. Der TF/FVIIa-Komplex aktiviert FIX und FX, die Prothrombin zu Thrombin aktivieren. Thrombin spaltet aus Fibrinogen das Fibrin ab, das durch Polymerisierung einen Thrombus bildet. Gleichzeitig aktiviert Thrombin den FV und FVIII, welche als Kofaktoren die Thrombinbildung auf das >1000-Fache verstärken [4].

Entscheidend ist, dass die Thrombinbildung durch Gerinnungsinhibitoren gegenreguliert wird. Der „Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor“ (TFPI) hemmt durch Bildung eines Komplexes mit dem TF sowie dem FVIIa und FXa die vom TF ausgelöste Gerinnungskaskade, wobei das Protein S die Reaktion beschleunigt [4]. Dadurch wird die initiale Aktivierung des Prothrombins zeitlich limitiert. Das durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex an der Endotheloberfläche aktivierte Protein C (APC) inaktiviert den FVa und FVIIIa unter der Beteiligung von Protein S. Dazu kommt die proteolytische Wirkung des Antithrombins, welches FIXa, FXa, FXIa, FXIIa und Thrombin inaktiviert [4].

Kombinierte OH können auf unterschiedlichen Wegen die prokoagulatorische und fibrinolytische Aktivität der Gefäßwand beeinflussen. In erster Linie verändert das Ethinylestradiol (EE) aufgrund seiner ausgeprägten hepatischen Wirkung die Produktion verschiedener Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren in dosis- und zeitabhängiger Weise. Gestagene können den Estrogeneffekt modulieren, wobei Levonorgestrel (LNG) aufgrund seiner androgenen Partialwirkung einen antagonistischen Einfluss hat und die Estrogen-induzierten Modifikationen abschwächt. Allerdings lassen sich die durch OH verur-

sachten Veränderungen einzelner Hämostasefaktoren nicht eindeutig dem jeweiligen Thromboserisiko zuordnen, zumal das absolute Risiko gering ist und venöse Thrombosen zu den seltenen Ereignissen zählen [1, 4, 5].

Normalerweise ist der Einfluss der Sexualhormone auf die Hämostase ohne klinische Relevanz, doch lässt das erhöhte Thromboserisiko während der ersten Anwendungsmonate den Schluss zu, dass bei einer entsprechenden Prädisposition der Frau die Behandlung mit OH zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Gerinnung und Fibrinolyse beitragen kann. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn aufgrund eines vorliegenden Mangels an Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S, TFPI) oder einer Mutation (z. B. hereditäre Resistenz des FV gegen das APC) das Thromboserisiko erhöht ist [6].

Zahlreiche Untersuchungen über den Einfluss der OH auf verschiedene Hämostaseparameter zeigten, dass bei gleicher EEDosis Präparate mit LNG einen geringeren Anstieg der Gerinnungsfaktoren VIIa, Va und Prothrombin sowie eine geringere Reduktion des Protein S verursachen als OH mit Desogestrel (DG) oder Gestoden (GSD) [1, 4, 5, 7]. Ebenso ist die Senkung des TFPI-Spiegels unter LNG-haltigen Präparaten weitaus geringer als unter OH mit GSD, DG, Cyproteronacetat (CPA) oder Drospirenon (DRSP) [7].

Die Zunahme der prokoagulatorischen Aktivität unter der Behandlung mit OH wird normalerweise durch eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität (Anstieg des Plasminogens und t-PA, Reduktion des PAI-1) ausgeglichen, sodass ein Gleichgewicht auf höherem Niveau entsteht.

Andererseits können OH den Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) aktivieren, der die fibrinolytische Aktivität verringert. Dabei verursacht die Kombination von

**Tabelle 1:** Relatives Risiko venöser Thromboembolien unter der Behandlung mit OH. Aus [2, 3].

Risikofaktor	RR ohne OH	RR mit OH	Prävalenz
Gesunde Frauen	1	3	
Schwangerschaft	5		
Postpartale Phase	25		
Belastete Familienanamnese	3	11	
APC-Resistenz (FV Leiden heterozygot)	4	16	7 %
APC-Resistenz (FV Leiden homozygot)	50	100	0,02 %
Protein-C-Mangel	3	6	0,4 %
Protein-S-Mangel	5	5	0,2 %
Antithrombin-Mangel	3	12	0,02–0,2 %
TFPI-Mangel	2		
Prothrombin 20210 G-Mutation	3	6	2–3 %
Erhöhter Faktor VIII	5	9	11 %
Prothrombin-Mutation + FV-Leiden	4	8	
Prothrombin-Mutation + Protein-C-Mangel	1	2	
Antiphospholipid-Antikörper	2–6		2–9 %
Hyperhomozysteinämie	2		5–10 %

RR = Relatives Risiko, OH = Ovulationshemmer, TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor; APC = aktiviertes Protein C

30 µg EE + 150 µg DG (EE/DG) eine um 50 % stärkere Zunahme des TAFI als 30 µg EE + 150 µg LNG (EE/LNG) [4].

Der prothrombotische Effekt von OH kann mit einem In-vitro-Test gemessen werden, der die Wirkung von APC auf die TF-induzierte Thrombinbildung im Plasma von OH-Anwenderinnen quantifiziert. Dieser APC-Test kann zwischen OH mit hohem und solchen mit geringerem Thromboserisiko unterscheiden. Es zeigte sich, dass es unter der Einnahme von EE/DG zu einem starken Anstieg der APC-Resistenz kommt, der im hormonfreien Intervall rasch wieder abfällt. Ein direkter Cross-over-Vergleich ergab, dass EE/LNG einen weitaus geringeren Effekt auf die erworbene reversible APC-Resistenz hat als EE/DG. Auch Kombinationen von EE mit GSD, DRSP und CPA verursachen eine stärkere Zunahme dieser reversiblen APC-Resistenz [4, 8, 9].

Da der antikoagulatorische Effekt des APC durch Protein S enorm verstärkt wird, führt die unter der OH-Einnahme zu beobachtende Reduktion der Protein-S-Aktivität zu einer deutlichen Zunahme der APC-Resistenz, die unter EE/DG und EE/GSD erheblich höher ist als unter EE/LNG [4, 5] (Tab. 2).

Der in den vaskulären glatten Muskel- und Endothelzellen sowie Thrombozyten und Makrophagen gebildete Thrombinrezeptor (TR) spielt eine zentrale Rolle bei der Auslösung der extrinsischen Gerinnungskaskade. Wenn der TR bei Gefäßläsionen durch Thrombin aktiviert wird, kommt es zu einer starken Zunahme der Synthese des TF, des aktivierten FVII sowie der Thrombinbildung und infolgedessen der prokoagulatorischen Aktivität in der Gefäßwand. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Gestagene mit einer glukokortikoiden Partialwirkung den TR hochregulieren und damit diese Vorgänge in der Gefäßwand stimulieren. Zu diesen Gestagenen zählen Medroxyprogesteronacetat, GSD und 3-Keto-DG (der aktive Metabolit des DG), nicht jedoch LNG, Norethisteron und Norgestimat. Klinisch relevant wird dieser Effekt offensichtlich erst in Gegenwart eines wirksamen Estrogens [10].

**Tabelle 2:** Wirkungen der Estrogen- und Gestagenkomponente von Ovulationshemmern auf das Hämostasesystem

Wirkung von Ethinylestradiol Dosisabhängig	Wirkung der Gestagene Dosisabhängig
Gerinnungsfaktoren: Erhöhung von Fibrinogen, Prothrombin, von Willebrand-Faktor, Faktor VII, VIII, IX, X und XII	Antagonistischer Effekt gegenüber Estrogen-induzierten Veränderungen durch Gestagene mit androgener Partialwirkung:
Gerinnungsinhibitoren: Reduktion von Antithrombin, Protein S und TFPI Erhöhung von Protein C	Der antagonistische Effekt von Levonorgestrel ist stärker als der von Norethisteron;
Fibrinolysefaktoren: Erhöhung von Plasminogen und t-PA	der antagonistische Effekt von Gestoden, Desogestrel und Norgestimat ist gering;
Fibrinolyse-Inhibitoren: Reduktion von PAI-1 Erhöhung von TAFI	kein antagonistischer Effekt von Drospirenon, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat und Dienogest.
Induktion einer reversiblen APC-Resistenz	

TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor; t-PA = Tissue Plasminogen Activator; PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor; TAFI = Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor

## ■ Addendum 2: Risiko venöser Thromboembolie unter hormonaler Kontrazeption

### Ausgangslage

Das unter der Anwendung hoch dosierter OH erhöhte thromboembolische Risiko wurde in den vergangenen 30 Jahren durch die Entwicklung der Mikropillen (≤ 35 µg Ethinylestradiol; EE) verringert. Einige Studien lassen vermuten, dass möglicherweise neben dem EE auch die Gestagene die Hämostase und damit das Thromboserisiko beeinflussen [11–15]. So wurde für OH mit einem Gestagen der so genannten dritten Generation (Gestoden, Desogestrel) im Vergleich zu solchen der zweiten Generation (Levonorgestrel) ein höheres Thromboserisiko gefunden [12]. Reanalysen derselben Daten und neuere Untersuchungen [16–25] sind jedoch widersprüchlich und weisen darauf hin, dass es sich bei den geringen Risikounterschieden möglicherweise um einen Bias durch eine unterschiedliche Verschreibungspraxis der älteren und neueren OH handelt. Neue Beobachtungsstudien deuteten auch bei den OH mit Drospirenon auf ein höheres Risiko als bei den Levonorgestrel-haltigen Pillen hin [26–28], doch stellten 2 andere Studien diese Befunde infrage [17, 24, 29].

### Epidemiologische Grundlagen

#### Risiko bei gesunden nicht-schwangeren Frauen ohne OH-Einnahme

Ältere Arbeiten zur Inzidenz von venösen thromboembolischen Erkrankungen (VTE) gingen in der gesunden Normalbevölkerung (nicht-schwangere Frauen ohne OH) von einer Inzidenz von einem Fall auf 10.000 Frauenjahre aus. Durch die seither eingetretenen demographischen Veränderungen (Anstieg des durchschnittlichen BMI, andere Lebensführung) und die Verbesserung der medizinischen Möglichkeiten (bessere Erfassung und Diagnostik) wird heute die Inzidenz von VTE bei gesunden Frauen im Alter von 15–44 Jahren ohne OH-Einnahme auf 3–5/10.000 Frauenjahre geschätzt [26, 27, 30–34]. Dabei ist unbestritten, dass die Inzidenz von VTE altersabhängig zunimmt [16, 26, 27, 31, 33, 34]. Für gesunde junge Frauen (< 35 Jahre) wurde in einer kanadischen Konsensus-Richtlinie ein absolutes VTE-Risiko von 1–2 Ereignisse/10.000 Frauenjahre angegeben [16].

Zu den bei Frauen mit und ohne OH zu berücksichtigenden Risikofaktoren für VTE zählen das Älterwerden [35], Antiphospholipid-Antikörper und hereditäre Thrombophilien [11, 26, 36, 37], operative Eingriffe [38], Traumata und Immobilisierung aufgrund von Flugreisen [39] oder Hospitalisierung wegen Krankheit oder Unfällen [40, 41], Adipositas [42–44] und Rauchen [45].

#### Risiko in der Schwangerschaft und im Postpartum

Die Inzidenz von VTE ist in der Schwangerschaft altersabhängig und gegenüber gesunden, nicht-schwangeren Frauen ohne OH um den Faktor 4–8 signifikant erhöht [30, 46–51]. Sie liegt damit bei 8–40 Ereignissen/10.000 Schwangerschaften. Die Inzidenz von Lungenembolien wird mit 4,79/10.000 angegeben. Insgesamt ist in der Postpartalphase das Risiko 5× höher als bei Schwangeren (51,1 vs. 9,58/10.000 Schwangerschaften), unmittelbar postpartal wird die absolute Inzidenz auf 200–400 VTE auf 10.000 Geburten geschätzt [30, 46–51]. Auch das arterielle thromboembolische Risiko (Schlaganfälle und kar-

diale Ereignisse) steigt um das 3–4-Fache an [47]. James et al. [47] schätzten die mittlere globale Prävalenz von venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen in der Schwangerschaft auf ungefähr 20/10.000 Geburten (etwa 80 % venös, 20 % arteriell). VTE sind nach dieser Arbeit für 1,1 Todesfälle/100.000 Geburten verantwortlich, d. h., für 10 % aller mütterlichen Todesfälle [47].

Die bei der Diskussion der Mortalität unter OH während einer Schwangerschaft gelegentlich zitierte schwedische Publikation von Samuelsson et al. [52] unterscheidet sich in ihren Resultaten aus rein methodologischen Gründen stark von all diesen Zahlen und gibt eine zu niedrigere Inzidenz an VTE in der Schwangerschaft an. Somit darf diese Arbeit nicht zum Vergleich mit dem VTE-Risiko unter OH beigezogen werden, wie dies gelegentlich getan wird.

Für gesunde Schwangere < 35 Jahre geben die „Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception“ von 2007 [16] folgende absolute Risiken an: am Termin 10–12/10.000 Frauen, unmittelbar postpartal 200–400/10.000 Frauen.

#### Risiko unter Einnahme von OH

OH mit einer EE-Dosis von < 50 µg weisen ein geringeres VTE-Risiko als höher dosierte Präparate auf [53]. Die stark variierenden Ergebnisse neuerer Metaanalysen und Kohortenstudien zeigen unter den niedrig dosierten kombinierten OH im Vergleich zu Frauen ohne OH insgesamt eine altersabhängige Verdopplung der VTE-Inzidenz auf 2–10 Fälle/10.000 Frauen jährlich [13, 14, 17, 26, 27, 30, 54–56]. Für gesunde junge Frauen < 35 Jahre gab eine kanadische Konsensus-Richtlinie unter der OH-Einnahme ein VTE-Risiko von 2–3/10.000 Frauenjahre an. In Übereinstimmung mit der FDA wurde dabei festgestellt, dass das absolute VTE-Risiko unter OH gering ist, wobei nicht zwischen OH mit verschiedenen Gestagenen unterschieden wurde. Das VTE-Risiko ist vor allem bei Erstanwenderinnen und im ersten Anwendungsjahr (insbesondere in den ersten 3 Monaten) erhöht [16, 17, 36, 37], was die Bedeutung der Prädisposition unterstreicht. Innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der OH sinkt das erhöhte Risiko wieder auf das altersentsprechende Basisrisiko ab [55].

Etwa 20 % der betroffenen Frauen entwickeln ein invalidisierendes postthrombotisches Syndrom und etwa 10 % erleiden eine Lungenembolie. Die Mortalität wird bei VTE auf 1–2 % geschätzt [31, 58] und liegt somit zwischen 15 und 20/1 Million Anwenderinnen/Jahr (zum Vergleich: bei Nicht-Anwenderinnen liegt die Mortalität bei VTE bei ca. 5 Frauen per 1 Million/Jahr). Das VTE-Risiko wird entscheidend durch die Prädisposition der einzelnen Frau mitbestimmt.

Theoretisch sollte eine weitere Dosisreduktion von EE das VTE-Risiko zusätzlich senken. Allerdings konnte diese Annahme bisher trotz mehrerer Hinweise aus neueren Studien nicht eindeutig gesichert werden. In der EURAS-Studie fand sich im Vergleich von Pillen mit 30 µg EE mit solchen mit 20 µg EE kein signifikanter Abfall des VTE-Risikos [59]. Lidegaard et al. [27] berichteten über eine Senkung des VTE-Risikos um 18 %, wenn Desogestrel- oder Gestoden-haltige Pillen mit 30–40 µg EE mit solchen mit 20 µg verglichen wurden.

Bei Anwendung nicht-oraler EE-/Gestagen-Kombinationen (Vaginalring, Pflaster) ist das Thromboserisiko nicht geringer als mit den oralen Kontrazeptiva [60].

Hinsichtlich des Risikos arterieller Erkrankungen, das bei jungen Frauen sehr gering ist, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen OH gefunden [35, 37, 61] (Tab. 3).

#### Praktische klinische Bedeutung

Für die Verschreibung von OH sind nicht nur die venösen thromboembolischen Ereignisse entscheidend, sondern die Summe aller, zum Teil günstiger Nebenwirkungen auf verschiedene andere Organe wie Knochen, Ovar, Endometrium oder das arterielle System, die metabolischen Folgen von OH und das allgemeine Wohlbefinden. Inwieweit die Anwendung von OH mit Gestoden, Desogestrel, Cyproteronacetat oder Drospirenon mit einem höheren Thromboserisiko verbunden ist, als mit Levonorgestrel-haltigen OH, ist nicht geklärt. Sofern eine Differenz zwischen den verschiedenen Gestagenen besteht [62, 63], ist sie klein (1–2 zusätzliche Fälle/10.000 Frauenjahre) [63]. Daraus ergeben sich für die Praxis folgende Konsequenzen:

1. Venöse Thromboembolien sind Teil der unerwünschten, jedoch seltenen Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. Eine Frau, welche eine Pille mit einem Gestagen der dritten Generation, mit Drospirenon oder mit Cyproteronacetat verwendet, hat nach mehreren Studien ein geringfügig höheres Risiko für eine Thromboembolie als bei Einnahme einer Zweitgenerationspille, nach anderen Arbeiten dasselbe Risiko. Entscheidend für das absolute Risiko sind die Prädisposition und das Alter der Frau.

**Tabelle 3:** Das thromboembolische Risiko bei jungen Frauen

#### 1. Bei Frauen < 35 Jahre

Gesunde, junge Frauen ohne OH:

1–2 Ereignisse/10.000 Frauenjahre [16, 26, 27, 30–34]

Gesunde, junge Schwangere am Termin:

8–12 Ereignisse/10.000 Schwangerschaften [16, 30, 46–51]

Gesunde, junge Frauen unmittelbar postpartal:

200–400 Ereignisse/10.000 Schwangerschaften [16, 30, 46–51]

Gesunde, junge Frauen unter OH:

2–3 Ereignisse/10.000 Frauenjahre [13, 14, 16, 17, 26, 27, 30, 36, 54–57]

#### 2. Bei Frauen im fertilen Alter (bis 44 Jahre) insgesamt

Gesunde, junge Frauen ohne OH:

3–5 Ereignisse/10.000 Frauenjahre [16, 26, 27, 30–34]

Gesunde, junge Schwangere am Termin:

8–40 Ereignisse/10.000 Schwangerschaften [16, 30, 46–51]

Gesunde, junge Frauen unmittelbar postpartal:

bis > 400 Ereignisse/10.000 Schwangerschaften [16, 30, 46–51]

Gesunde, junge Frauen unter OH:

1–10 Ereignisse/10.000 Frauenjahre [13, 14, 16, 17, 26, 27, 30, 36, 54–57]

#### 3. Mortalität wegen Lungenembolie bei jungen Frauen [31, 58]

Die Mortalität wird bei VTE auf 1–2 % geschätzt:

- Absolutes Risiko bei Nicht-Anwenderinnen: ca. 5 Todesfälle auf 1 Million Frauen
- Absolutes Risiko bei OH-Anwenderinnen: 15–20/Todesfälle auf 1 Million Frauen

OH = Ovulationshemmer; VTE = Venöse thromboembolische Erkrankungen

2. Vor jeder Verschreibung eines OH ist die Erhebung der Familien- und Eigenanamnese für alle bekannten Risikofaktoren (z. B. Thromboembolien, kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Migräne, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumoren) durchzuführen. Diese Risikofaktoren sollten regelmäßig überprüft werden.
3. Das Risiko einer Thrombose ist im ersten Anwendungsjahr und insbesondere in den ersten 3 Monaten am höchsten. Dies gilt für alle OH. Das VTE-Risiko ist unter nicht-oralen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (Pflaster, Vaginalring) nicht geringer als unter einer kombinierten oralen Kontrazeption.
4. Bei Vorliegen von Risikofaktoren und bei Verdacht auf eine Thrombophilie sind orale Gestagen-Monopräparate oder ein Levonorgestrel-haltiges IUP vorzuziehen, sofern keine nicht-hormonalen Methoden in Betracht kommen.

**■ Addendum 3: 50 Jahre Pille: Zahlen zur Morbidität und Mortalität**

Rund 50 Jahre nach Einführung hormonaler Kontrazeptiva wird ihr Einfluss auf die Gesundheit von Frauen immer noch kontrovers diskutiert. Frühe klinische Untersuchungen vor der Markteinführung von Enovid in den Slums von Puerto Rico ergaben keine Hinweise auf ernsthafte Nebenwirkungen oder Risiken [64, 65]. In den USA wurde 1957 Enovid zur Behandlung von Zyklusstörungen und 1960 als hormonales Kontrazeptivum zugelassen. Weitere Studien belegten minimale Nebenwirkungen. 1962 wurden erste Fälle mit schwerwiegenden thromboembolischen Komplikationen unter der Pille berichtet. Jedoch wurde kein kausaler Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und Thrombosen gesehen [66, 67].

Um den mangelnden Informationsstand über den Einfluss hormonaler Kontrazeptiva auf die Gesundheit von Frauen zu beheben, wurde im Mai 1968 seitens des „Royal College of General Practitioners“ in Großbritannien eine prospektive Beobachtungsstudie initiiert, die Informationen über den Ein-

fluss hormonaler Kontrazeptiva auf die Frauengesundheit liefern sollte. Frauen wurden bis Dezember 1996 in die Studie aufgenommen. Seither werden Krankheits- und Sterbedaten aus den entsprechenden schottischen und englischen Registern regelmäßig abgefragt. Zeigten sich in der Anfangsphase der Studie tatsächlich erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer leicht erhöhten Sterblichkeit unter Pillenanwendung im Vergleich zu Frauen, die nie ein hormonales Kontrazeptivum angewandt haben [68], so hat sich diese Situation mittlerweile eindeutig zugunsten der Gruppe der Pillenanwenderinnen gewandelt.

Die Daten umfassen Beobachtungen von 819.000 Frauenjahren zu Pillenanwenderinnen sowie von 378.000 Frauenjahren zu Frauen, die nie ein hormonales Kontrazeptivum angewandt haben.

Das Gesamtrisiko, an einem malignen Tumor zu erkranken oder zu versterben, ist in der Gruppe der Anwenderinnen signifikant niedriger als in der Gruppe der Nicht-Anwenderinnen. Ebenso sinkt das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben. Gynäkologisch besonders wichtig ist das Ergebnis, dass Erkrankungswahrscheinlichkeit und Mortalität für Endometrium- und Ovarialkarzinome signifikant abnehmen. Das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken oder gar zu versterben, steigt jedoch mit der Dauer der Einnahme an. Es ist nicht geklärt, ob es einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und der Entwicklung eines Zervixkarzinoms gibt oder ob dies auf veränderten Sexualpraktiken beruht. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit oder Sterblichkeit für Mammakarzinome bleibt unverändert. Nur das Risiko, durch Gewalteinwirkung zu sterben, findet sich bei hormonaler Kontrazeption signifikant erhöht, ohne dass die Autoren dies plausibel erklären können (Tab. 4, 5) [69, 70]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten der US-amerikanischen „Nurses’ Health Study“ überein [71].

50 Jahre nach Einführung des ersten hormonalen Kontrazeptivums sind wir in der Lage, das Risiko-Nutzen-Profil dieser Medikamente recht genau abschätzen zu können. Bei unauf-

**Tabelle 4:** Karzinomrisiko bei Frauen, die nie vs. jemals ein hormonales Kontrazeptivum anwendeten. Aus [69].

Malignancies	ICD-8 code	Ever users		Never users		Relative risk* (95% CI)
		Observed rate (No of women)	Standardised rate	Observed rate (No of women)	Standardised rate	
<b>Main dataset:</b>						
Large bowel or rectum	153 and 154	24.65 (188)	26.01	38.56 (135)	36.10	0.72 (0.58–0.90)
Gallbladder or liver	155 and 156	1.83 (14)	1.99	3.70 (13)	3.62	0.55 (0.26–1.17)
Lung	162	26.97 (206)	27.12	25.94 (91)	25.77	1.05 (0.82–1.35)
Melanoma	172	12.58 (96)	12.86	14.28 (50)	13.99	0.92 (0.65–1.29)
Breast	174	117.79 (891)	121.53	129.31 (448)	124.20	0.98 (0.87–1.10)
Invasive cervix	180	15.48 (118)	14.94	10.28 (36)	11.19	1.33 (0.92–1.94)
Uterine body	182	10.61 (81)	11.30	21.41 (75)	19.53	0.58 (0.42–0.79)
Ovary	183	12.57 (96)	13.23	26.54 (93)	24.66	0.54 (0.40–0.71)
Central nervous system or pituitary	191, 1943	4.45 (34)	4.79	4.27 (15)	3.56	1.34 (0.73–2.47)
Site unknown	199	7.20 (55)	7.22	12.54 (44)	11.34	0.64 (0.43–0.95)
Other cancers		113.93 (863)	119.49	145.20 (504)	135.57	0.88 (0.79–0.98)
Main gynaecological	180, 182, 183	38.75 (295)	39.58	58.41 (204)	55.54	0.71 (0.60–0.85)
Any cancer	140–209	333.68 (2485)	344.91	410.20 (1392)	390.37	0.88 (0.83–0.94)

ICD-8 code = international classification of diseases, eighth revision. \*) = never users as baseline

fälliger Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen und regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung mit zytologischer Evaluation der Zervix können hormonale Kontrazeptiva als sichere und effektive Mittel zur Familienplanung angewendet werden. Ein langfristiger gesundheitlicher Schaden für Frauen durch hormonale Kontrazeptiva ist nicht zu erwarten. Sie scheinen eher hinsichtlich ihrer Gesundheit von diesen Medikamenten zu profitieren.

## ■ Addendum 4: Familienplanung und Folsäuresubstitution

Folate sind wasserlösliche B-Vitamine, die vorwiegend in grünem Blattgemüse vorkommen [72] und die für zentrale Prozesse der Protein- und DNA-Synthese erforderlich sind. Die synthetische Folsäure wird nach oraler Resorption über die Methyl-Tetra-Hydro-Folat-Reduktase (MTHFR) in das biologisch aktive 5-Methyl-Tetra-Hydro-Folat (5-MTHF) überführt [73]. Ein Mangel an Folsäure führt zur Hyperhomozysteinämie und zur Störung zentraler Prozesse der Zellproliferation. Besonders ausgeprägt ist ein Folsäuremangel in Kombination mit dem C > T-Austausch in Position 677 des MTHFR-Gens, welcher bei Homozygoten zu einer 70%igen Aktivitätsminderung des resultierenden Enzyms führt [74]. Etwa 40 % der Mitteleuropäer sind heterozygot und fast 10 % homozygot von diesem genetischen Polymorphismus betroffen. Nach den Empfehlungen der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“ sollten Jugendliche und Erwachsene täglich mindestens 0,4 mg, Schwangere mindestens 0,6 mg Folat aufnehmen [75]. In der deutschen Bevölkerung beträgt die durchschnittliche Folataufnahme täglich nicht einmal 0,2 mg, sodass man

von einem endemischen Folatmangel ausgehen muss [76]. Besonders für die Schwangerschaft hat die rechtzeitige und ausreichende Versorgung mit Folsäure eine enorme Bedeutung, da so folgenreiche Störungen der frühen Embryogenese verhindert werden können: Eine von Czeizel et al. durchgeführte Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass durch eine perikonzeptionelle Folsäuregabe das Risiko neonataler neuraler Fusionsdefekte um 65 % reduziert werden kann [77]. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass eine adäquate Folsäuresupplementation auch kardiale [78] und urogenitale [79] Fehlbildungen sowie das Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [80] bei Neugeborenen zu vermindern hilft. Aus diesem Grund wird in Deutschland seit 1995 allen Frauen mit Kinderwunsch die Einnahme von 0,4 mg Folsäure empfohlen. Diese Medikation sollte möglichst frühzeitig, am besten mehrere Monate vor einer Konzeption begonnen werden, um bereits in der Frühschwangerschaft ausreichend hohe Folatkonzentrationen sicherzustellen. Nach stichprobenartigen Erhebungen ist die empfehlungsgemäße Folsäuresupplementation in Deutschland bisher offenbar nur bei etwa 20 % der Schwangeren gelungen [81], sodass über effektivere Methoden zum Erreichen einer adäquaten Folsäurezufuhr für die Schwangerschaft nachgedacht werden sollte. Der Kinderwunsch wird heute häufig unmittelbar nach dem gezielten Absetzen oraler Kontrazeptiva realisiert. Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung stellen deshalb bereits während der Einnahme von OH eine besondere Zielgruppe für die Folsäuresupplementation dar. Allerdings müssen bei einem derartigen Konzept Untersuchungen zur Kinetik des Folsäuremetabolismus berücksichtigt werden: Hier zeigt sich, dass bereits 12 Wochen nach Absetzen einer Supplementation mit 0,5 mg Folsäure die Plasmakonzentrationen von Homocystein und Folsäure wieder

**Tabelle 5:** Todesrisiko bei Frauen, die nie vs. jemals ein hormonales Kontrazeptivum anwendeten. Aus [70].

Cause of death	ICD-8 codes	Never users		Ever users		Adjusted relative risk** (95% CI)
		Observed rate (No)	Standardised rate*)	Observed rate (No)	Standardised rate*)	
All causes	000–999, all E codes	462.16 (1747)	417.45	349.62 (2864)	365.51	0.88 (0.82–0.93)
All cancers	140–209	205.29 (776)	194.55	160.16 (1312)	165.45	0.85 (0.78–0.93)
Large bowel and rectum	153–154	21.16 (80)	20.05	11.84 (97)	12.41	0.62 (0.46–0.83)
Gallbladder/liver	155–156	3.17 (12)	3.12	1.83 (15)	2.03	0.65 (0.30–1.39)
Lung	162	26.45 (100)	26.08	31.49 (258)	31.70	1.22 (0.96–1.53)
Melanoma	172	2.65 (10)	2.67	1.95 (16)	1.95	0.73 (0.33–1.61)
Breast	174	44.44 (168)	43.91	38.09 (312)	39.41	0.90 (0.74–1.08)
Invasive cervix	180	3.70 (14)	4.02	5.62 (46)	5.38	1.34 (0.74–2.44)
Uterine body	182	5.03 (19)	4.47	1.59 (13)	1.94	0.43 (0.21–0.88)
Ovary	183	19.84 (75)	18.04	9.16 (75)	9.47	0.53 (0.38–0.72)
Main gynaecological	180, 182, 183	28.57 (108)	26.51	16.36 (134)	16.80	0.63 (0.49–0.82)
CNS-pituitary	191, 1943	5.03 (19)	4.47	3.42 (28)	3.74	0.84 (0.47–1.50)
Site unknown	199	22.22 (84)	20.50	17.21 (141)	18.02	0.88 (0.67–1.15)
Other cancers	140–209, except above	51.59 (195)	47.19	37.96 (311)	39.39	0.83 (0.70–1.00)
All circulatory diseases	390–458	132.54 (501)	115.18	93.14 (763)	99.15	0.86 (0.77–0.96)
Ischaemic heart disease	410–414	64.02 (242)	57.41	41.02 (336)	42.85	0.75 (0.63–0.88)
Other heart	420–429	15.34 (58)	11.90	9.03 (74)	10.12	0.85 (0.60–1.20)
Cerebrovascular disease	430–438	32.54 (123)	27.86	27.71 (227)	29.19	1.05 (0.84–1.30)
Other circulatory	390–409, 440–458	20.63 (78)	18.02	15.38 (126)	16.98	0.94 (0.71–1.25)
All digestive disease	520–577	18.25 (69)	16.53	15.38 (126)	15.67	0.95 (0.71–1.27)
Liver disease	570–573	5.56 (21)	5.48	7.20 (59)	7.20	1.32 (0.80–2.16)
Violence	800–999, E800–999	13.49 (51)	12.86	19.04 (156)	19.20	1.49 (1.09–2.05)
Suicide	E950–959	4.50 (17)	4.79	6.10 (50)	6.03	1.26 (0.73–2.18)
All other diseases	All codes, except above	92.06 (348)	77.80	61.4 (503)	65.59	0.84 (0.74–0.97)

CNS = central nervous system; ICD-8 = international classification of diseases, version 8. \*) Standardised rate per 100 000 woman years, adjusted for age, parity, smoking, and social class. \*\*) = never users as baseline.

auf das Ausgangsniveau zurückgehen, während allerdings die erythrozytäre Folatkonzentration zu diesem Zeitpunkt noch unverändert hoch bleibt [82]. Dementsprechend sollten Frauen nach Absetzen von OH auf die Notwendigkeit einer adäquaten Folsäuresupplementierung hingewiesen werden.

**Literatur:**

1. Taubert HD, Kuhl H. Kontrazeption mit Hormonen. 2. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1995; 296–319.
2. Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb Haemost* 2005; 94: 17–25.
3. Dahm A, van Hylckama Vlieg A, et al. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2003; 101: 4387–92.
4. Tchaikovski S, Tans G, Rosing J. Venous thrombosis and oral contraceptives: current status. *Women's Health* 2006; 2: 761–72.
5. The Oral Contraceptives and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* 2003; 67: 173–85.
6. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Hemostatic effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while using oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80: 382–7.
7. van Vliet HAAM, Bertina RM, Dahm AEA, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2007; 6: 346–51.
8. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233–8.
9. van Vliet HAAM, Winkel TA, Noort I, et al. Prothrombotic changes in users of combined oral contraceptives containing drospirenone and cyproterone acetate. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2060–2.
10. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–31.
11. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593–6.
12. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589–93.
13. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15–21.
14. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527–35.
15. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, et al. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 887–91.
16. Guilbert E, Boroditsky R, Black A, et al. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception, 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29 (Suppl 2): S1–S3.
17. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European active surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344–54.
18. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 580–90.
19. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83–8.
20. Heinemann LA, Dinger JC, Assmann A, et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation „pill scare“. *Contraception* 2010; 81: 401–7.
21. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006; 73: 566–70.
22. Lawrenson R, Farmer R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of proestrogen make a difference? *Contraception* 2000; 62 (Suppl 2): 21S–28S.
23. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187–96.
24. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587–93.
25. Sehovic N, Smith KP. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 898–903.
26. Lidegaard O. [The National Patient Registry – again]. *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 397.
27. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
28. van Hylckama, Vlieg A, Helmerhorst FM, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the mega case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
29. Eng PM, Seeger JD, Loughlin J, et al. Supplementary data collection with case-cohort analysis to address potential confounding in a cohort study of thromboembolism in oral contraceptive initiators matched on claims-based propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 297–305.
30. Romero A, Alonso C, Rincon M, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women. A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 8–17.
31. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational research group on oral contraceptives and the health of young women. *BMJ* 1996; 312: 83–8.
32. Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, et al. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod* 2000; 15: 817–21.
33. Swissmedic schließt das Überprüfungsverfahren der Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva ab. 25.03.10. <http://www.swissmedic.ch/gesehen.13.12.2010>.
34. The European Consensus Development Conference 2002: sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combined evidence from oc and hrt/ert. *Maturitas* 2003; 44: 69–82.
35. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787–93.
36. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49–52.
37. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–63.
38. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
39. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2771–4.
40. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009; 151: 180–90.
41. Sydney S, Pettiti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 3–10.
42. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 488–95.
43. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 265–74.
44. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Brit J Haematol* 2007; 139: 289–96.
45. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008; 83: 97–102.
46. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697–706.
47. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 326–31.
48. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025–33.
49. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632–7.
50. Ros HS, Lichtenstein P, Belloc R, et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12: 456–60.
51. Salonen RH, Lichtenstein P, Belloc R, et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12: 456–60.
52. Samuelsson E, Hedenmalm K, Persson I. Mortality from venous thromboembolism in young Swedish women and its relation to pregnancy and use of oral contraceptives – an approach to specifying rates. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 509–16.
53. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32–7.
54. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998; 57: 211–30.
55. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965–76.
56. Samuelsson E, Hägg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 674–81.
57. Herings RM, Uguhart J, Leufkens HG. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 127–8.
58. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–73.
59. Dinger J. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009; 35: 211–3.
60. Elliott TC, Montoya CC. How does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J Fam Pract* 2008; 57: 680–5.
61. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, et al. Lowered risk of dying of heart attack with third generation pill may offset risk of dying of thromboembolism. *BMJ* 1997; 315: 679–80.
62. EMEA. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. Doc. Ref. EMEA/SBMP/2201/en/Final, London, 28 September 2001.
63. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131–4.
64. Pincus G. Fertility control by endocrine agents. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1960; 34 (Suppl 50): 135–8.

65. Echstein P, Waterhouse JA, Bond GM, et al. The Birmingham oral contraceptive trial. *BMJ* 1961; 2: 1172–9.
66. Annotations. *Br Med J* 1962; 2: 315–7.
67. McIntyre N, Phillips MJ, Voigt JC. Two cases of thromboembolic disease associated with oral contraceptives. *BMJ* 1962; 2: 1029–31.
68. Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46.000 women from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 1999; 318: 96–100.
69. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651–5.
70. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: c927.
71. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 821–6.
72. Koletzko B, Pietrzik K. Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 1670–81.
73. Pavillard V, Drbal AA, Swaine DJ, et al. Analysis of cell-cycle kinetics and sulfur amino acid metabolism in methionine-dependent tumor cell lines; the effect of homocysteine supplementation. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1587–99.
74. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111–3.
75. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., Umschau, Braus, Frankfurt am Main, 2000.
76. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). Ernährungsbericht 2004. Plump, Bonn, 2004.
77. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–5.
78. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330: 571.
79. Hobbs CA, Cleves M, Melnyk S, et al. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 147–53.
80. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, et al. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995; 346: 393–6.
81. Klusmann A, Heinrich B, Stöpler H, et al. A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1538–42.
82. Bakker DJ, de Jong-van den Berg LT, Fokkema MR. Controlled study on folate status following folic acid supplementation and discontinuation in women of child-bearing age. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 231–4.

## **Haftungsausschluss**

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[\*\*Impressum\*\*](#)

[\*\*Disclaimers & Copyright\*\*](#)

[\*\*Datenschutzerklärung\*\*](#)